

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE

N° 90

Notes sur
LE TRAITEMENT DU KALA-AZAR
PAR LES
DIAMIDINES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 12 Mars 1944

PAR

ROBERT JOANY

né le 25 Mai 1917, à Paris (Seine)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

*Examineurs
de la thèse*

MM. BOUDET, *professeur, président.*

CRISTOL, *professeur.*

P. RIMBAUD, *agrégé.*

BERT, *agrégé.*

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3

1944

JOANY (Robert). -

Notes sur le traitement du kala-azar par les diamidines. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in-8°, 66 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 90).

JOANY (Robert). -

Notes sur le traitement du kala-azar par les diamidines. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in-8°, 66 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 90).

JOANY (Robert). -

Notes sur le traitement du kala-azar par les diamidines. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in-8°, 66 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 90).

JOANY (Robert). -

Notes sur le traitement du kala-azar par les diamidines. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in-8°, 66 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 90).

Notes sur
LE TRAITEMENT DU KALA-AZAR
PAR LES
DIAMIDINES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 12 Mars 1944

PAR

ROBERT JOANY

né le 25 Mai 1917, à Paris (Seine)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

*Examineurs
de la thèse*

MM. BOUDET, *professeur, président.*

CRISTOL, *professeur.*

P. RIMBAUD, *agrégé.*

BERT, *agrégé.*

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3

1944

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

MM.

Anatomie	J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
	GIRAUD, doyen.
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, ass.
	LAPEYRE.
	P. DELMAS.
Clinique obstétricale	EUZIERE, doyen. hon.
Clinique des maladies mentales et nerveuses ..	BOUDET.
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1er âge ..	MARGAROT.
Clinique de dermato-syphiligraphie	ETIENNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	JEANBRAU.
Clinique des maladies des voies urinaires	N...
Clinique gynécologique	DEJEAN.
Clinique ophtalmologique	TERRACOL.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES.

GALAVIEILLE, VIRES, BOSCH, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.

MM.

Chimie	MONNIER, agrégé.	Clinique de la	
Microbiologie . .	CARRERE, agrégé.	tuberculose . .	VIDAL, professeur.
Hist. nat. méd.	HARANT, agrégé.	Pathologie chir..	MOURGUE-
Pharmacologie . .	HARANT, agrégé.		MOLINES, agr.
Pathologie méd.	BOUCOMONT, agr.	—	TRUC, agrégé.
—	BERT, agrégé.	Chir. expérim. .	GUIBAL, agrégé.
Propédeut. méd.	P. RIMBAUD, agr.	Médecine opér..	ROUX, agrégé.
Clin. interne . .	PUECH, professeur.	Accouchements .	CADERAS
Clin. des mal.			DE KERLEAU, agr.
contagieuses . .	JANBON, profes.	Stomatologie . .	HOUPERT, docteur en
			médecine.

Agrégés en exercice

MM.

MM.

Médecine	P. RIMBAUD.	Chirurgie	MOURGUE-
—	BOUCOMONT.		MOLINES.
—	BERT.	—	GUIBAL.
—	LAFON, ch. d'agr.	—	ROUX.
Chimie	MONNIER.	Urologie	TRUC.
Bactériologie . .	CARRERE.	Accouchements .	CADERAS
Hist. nat. méd.	HARANT.		DE KERLEAU.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

*dont l'affection et les conseils souriants
m'ont trop tôt manqués.*

A MA MERE

qui m'a fait ce que je suis.

*En témoignage de ma reconnaissan-
ce et de mon affection.*

A MA SŒUR

A MON NEVEU

A MA FILLEULE

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE MEDECIN INSPECTEUR MERCIER
DIRECTEUR DE L'ECOLE D'APPLICATION
DU SERVICE DE SANTÉ DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION, D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1914-1918
CROIX DE GUERRE 1939-1940

A MES MAITRES
DE L'ECOLE D'APPLICATION DU SERVICE DE SANTE
DES TROUPES COLONIALES
DE L'ECOLE PRINCIPALE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE L'ECOLE ANNEXE DE ROCHEFORT

A MES CHEFS

AU MEDECIN EN CHEF DE 2^e CLASSE BLANC
PROFESSEUR AGRÉGÉ DU SERVICE DE SANTÉ DES COLONIES
PROFESSEUR A L'ÉCOLE D'APPLICATION
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GIRAUD
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
MÉDECIN DES HOPITAUX DE MARSEILLE
MEMBRE DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE L'ORDRE DES MÉDECINS

*Ses conseils m'ont été d'un précieux
secours dans la rédaction de ce travail.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUDET
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
MÉDECIN DES HOPITAUX DE MONTPELLIER
MEMBRE DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE L'ORDRE DES MÉDECINS

*Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.*

A MES JUGES

A MES MAÎTRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER
ET DE BORDEAUX

A MES CAMARADES MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

YVES LEBON

PHILIPPE BECCI

A TOUS MES AMIS

NOTES SUR LE TRAITEMENT DU KALA-AZAR PAR LES DIAMIDINES

AVANT-PROPOS

Le kala-azar est une infection parasitaire fébrile, caractérisée par de l'anémie et une splénomégalie importante, et, due à une variété de *Leishmania*: *Leishmania Donovan*. On la désigne encore sous le vocable de leishmaniose viscérale, par opposition aux leishmanioses cutanées méditerranéenne et américaine.

Connue et décrite depuis longtemps aux Indes et en Extrême-Orient, cette affection s'est répandue, depuis le premier cas tunisien, signalé en 1904 par Laveran et Cathoire, sur tout le pourtour méditerranéen. Apparue en France, dans la région niçoise, en 1918, elle semble s'être cantonnée particulièrement à la côte méditerranéenne orientale, entre Marseille et Nice, qui sont les principaux centres d'endémie. On l'a cependant signalée dans le Languedoc, les Vosges et la région parisienne; mais il semble que ces dernières observations ne concernent pas, à proprement parler, des cas autochtones. Pourtant, la tendance extensive de la maladie, précédée par l'enzootie canine, est indéniable, et, certains malades étiquetés Maladie de Banti pourraient bien n'être que des cas frustes de kala-azar.

La question de l'unité des kala-azar hindou et méditer-

ranéen a été longtemps discutée. Ce dernier est plutôt une maladie infantile, dont les manifestations cutanées sont discrètes, sinon inexistantes. On lui reconnaît un réservoir de virus canin qui n'a pas été mis en évidence aux Indes, où l'affection frappe indifféremment tous les âges, avec apparition d'une pigmentation particulière. Pourtant, à l'heure actuelle, la majorité des auteurs est uniciste et admet que ce ne sont là que deux formes distinctes d'une même maladie.

Au début du siècle, la thérapeutique du kala-azar était encore inexistante. L'hygiène et les traitements symptomatiques utilisés, la quinine, les arsenicaux, le bismuth et l'atoxyl, essayés, ne donnaient, pour ainsi dire, aucun résultat heureux: le kala-azar restait presque fatalement mortel. La réussite de Vianna et Machado, en 1913, contre la leishmaniose forestière américaine, amenèrent, en Italie, Di Christina et Caronia en 1914, puis Rogers, aux Indes, en 1915, à essayer avec succès les composés stibiés déjà employés contre la trypanosomiase depuis 1907. L'émétique de potassium transforma alors complètement le pronostic en donnant jusqu'à 60 % de guérisons. Depuis, l'utilisation de l'émétique de soude, puis des composés organiques de l'antimoine, améliorèrent encore la proportion de guérisons, jusqu'à 95 % avec l'uréastibamine, entre les mains de Brahmachari.

Pourtant, les composés stibiés, souvent mal tolérés par les malades, restent toxiques et ne laissent, entre les doses efficaces et nocives, qu'une marge de sécurité beaucoup trop faible et même parfois nulle. Leur administration délicate par voie intraveineuse présente aussi quelques difficultés, surtout chez les jeunes enfants.

Tout ceci faisait espérer la découverte de nouveaux

corps chimiques actifs et plus maniables. L'application récente aux leishmanioses des diamidines précédemment expérimentées comme trypanocides, a marqué le début d'une nouvelle orientation du traitement du kala-azar. Les résultats obtenus, le mode d'administration par voie intramusculaire et la non-toxicité aux doses thérapeutiques du produit, semblent vouloir lui ouvrir une place prépondérante dans l'arsenal anti-leishmanien. Ce sont ces avantages, qu'après un bref rappel du traitement classique, nous nous proposons d'exposer ici, avec nos espérances dans ce nouveau progrès de la chimiothérapie.

PREMIERE PARTIE

LE TRAITEMENT DU KALA-AZAR JUSQU'A CES DERNIERES ANNEES

Nous bornerons à rappeler ici les données essentielles des bases épidémiologiques et cliniques du traitement, ainsi que les médications classiquement utilisées, nous réservant l'exposé un peu plus détaillé des résultats.

I. — BASES ÉTIOLOGIQUES DU TRAITEMENT

LE PARASITE. — Le kala-azar est dû à un protozoaire du genre *Lishmania*, découvert presque simultanément, en 1903, par Leishmann et Donovan: *Leishmania Donovanii*. Facilement reconnaissable par son noyau volumineux et son blépharoplaste caractéristique, elle est cultivable in vitro sur milieu N. N. N., où elle prend la forme *Leptomonas*. Il existe de nombreux animaux sensibles: le chien, le rat, la souris, le singe en particulier.

Sa présence, mise en évidence dans la rate, la moelle osseuse ou les ganglions du malade, signe le diagnostic de la maladie.

La ponction sternale, chez l'adulte, ou tibiale, chez l'enfant, est la méthode la plus employée. On pratique un étalement; l'examen, après coloration par le procédé de Giemsa, montre, le plus souvent, le parasite inclus dans les mononucléaires.

La ponction splénique doit être pratiquée en cas de réponse négative de la ponction osseuse. Elle donne une plus grande certitude mais sa pratique est délicate et non dépourvue de dangers.

La ponction ganglionnaire, enfin, est de technique fort simple et d'une inocuité absolue; malheureusement, ses résultats sont très infidèles.

On a pu aussi, parfois, mettre le parasite en évidence dans le sang circulant, mais il ne faut pas compter sur cette méthode de diagnostic.

LES RÉSERVOIRS DU VIRUS. — Aux Indes, l'homme seul semble être le réservoir de virus. Il n'en est pas de même dans le bassin méditerranéen, où Nicolle a mis en évidence le rôle prépondérant du chien, qui est aussi actuellement soupçonné en Chine et en Amérique du Sud dans la transmission de la maladie de Chagas (L. Paraense et A.-W. Chagas).

La leishmaniose canine, bien connue des vétérinaires, est relativement fréquente et précède, dans son extension, celle de l'homme.

LES AGENTS VECTEURS. — Le contact direct d'homme à homme ou de chien à homme ne paraît pas se faire. Il inter-

vient ici un agent vecteur intermédiaire. Plusieurs insectes piqueurs ont été accusés :

Les Phlébotomes : *P. Perniciosus*, dans le bassin méditerranéen ; *P. Argentilis* et *P. Chinensis*, en Extrême-Orient.

Les tiques, dans le bassin méditerranéen, et en particulier celle du chien : *Rhipicephalus sanguineus*, dont le rôle a été mis en évidence par Blanc et Caminopetros.

Le pou du chien, enfin, pour Joyeux.

II. — BASES CLINIQUES DU TRAITEMENT

SIGNES CLINIQUES DU KALA-AZAR. — La maladie débute par une période de latence assez prolongée, pendant laquelle ne se manifestent que quelques troubles généraux : asthénie, amaigrissement, parfois de la fièvre et quelques troubles digestifs, dominés par l'anorexie.

A la période d'état, l'asthénie est intense, l'amaigrissement considérable, l'anorexie absolue. La fièvre est élevée, de type rémittent, ondulant ou pseudo-palustre ; si la température est prise plusieurs fois par jour, on relève des maxima pluri-quotidiens et irréguliers assez caractéristiques, constituant une véritable fièvre folle.

On relève alors de nouveaux signes importants : l'anémie intense et progressive, caractérisée, en dehors de la diminution des hématies, par une leucopénie avec mononucléose relative. La splénomégalie dure, indolore, en général énorme, surtout chez l'enfant, où le volume de l'abdomen contraste avec l'aspect amaigri du reste du corps. Elle est classiquement en équerre et accompagnée d'un hépatomégalie généralement plus discrète et de la polymicroadéno-

pathie. La pigmentation cutanée, classique dans le tableau du kala-azar d'Extrême-Orient, se voit parfois chez l'adulte dans la région méditerranéenne, mais reste exceptionnelle chez l'enfant. Elle est de couleur chamois plus ou moins foncé et prédomine sur les parties découvertes: à la face, à la paume des mains et à la plante des pieds, avec desquamation.

D'autres symptômes peuvent venir compléter le tableau clinique: œdèmes, troubles digestifs, syndrome hémorragique, plus ou moins net, toux sine materia.

L'évolution, sans traitement, se fait vers la mort par cachexie, ou à l'occasion d'une maladie intercurrente; en un temps plus ou moins long, et, d'une façon générale plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte, qui peut présenter des rémissions assez longues, mais aussi un processus cirrhotique de pronostic fâcheux.

ELÉMENTS DU DIAGNOSTIC DU KALA-AZAR. — En dehors de la découverte du parasite, qui reste le seul élément de certitude, on pourra s'appuyer sur la formule hémoleucocytaire, l'inversion du rapport serine-globuline, l'allongement du temps de sédimentation et un certain nombre de réactions sérologiques de floculation, dont nous ne ferons que citer les principales:

Formol leuco-gélification;

Réaction au peptonate de fer d'Aurichia et Chieffi;

Réaction de Chopra et Gupta à l'uréastibamine;

Réaction de Takata-Ara à base de bichlorure de mercure ;

Globulin-tes de Brahmachari;

Réaction de Caminopetros au sulfarsénol;

Lactolgélification de Nattan-Larrier; et,

Photométrofloculation à l'uréastibamine de l'Elnitz.

III. — LES ANTIMONIAUX DANS LE TRAITEMENT DU KALA-AZAR

Les antimoniaux utilisés peuvent être classés en composés minéraux et composés organiques; ces derniers divisés en deux groupes, selon que l'antimoine y est trivalent ou pentavalent. Les voies d'introduction, intraveineuse et intramusculaire sont seules à retenir.

COMPOSÉS MINÉRAUX:

L'émétique de potassium, en solution à 1 %, est aujourd'hui abandonné.

L'émétique de sodium, spécialisé sous le nom de Stibyal (Specia), s'administre par voie strictement intraveineuse et lente, en solution à 2, 3 et 6 %.

On commence par 2 cgs pour monter à 5 et jusqu'à 10 cgs par injection, suivant l'âge. On pratique des séries de 10 à 12 injections, à raison d'une tous les 2 ou 3 jours; il est recommandé de ne pas dépasser 1 g. 80 à 2 g. chez l'adulte.

Actuellement, son rôle passe au second plan et on lui préfère, aux Indes comme en France, les

COMPOSÉS ORGANIQUES, beaucoup moins toxiques.

Composés trivalents:

La Fouadine (Bayer) est administrée par voie intramusculaire, en commençant par 1 cc. ou 1,5 cc., pour aller jusqu'à 1,5 à 5 cc., suivant l'âge, à raison d'une injection

tous les deux jours. Les séries sont de 8 à 10 injections, à espacer de 3 semaines environ. Ne pas dépasser 40 à 50 cc. au total chez l'adulte.

Les résultats dans le kala-azar ne sont pas comparables à ceux obtenus dans la bilharziose.

L'Anthiomaline (Specia) se donne en injections intramusculaires d'une solution à 6 %, à raison d'une tous les 2 jours, en commençant par 0,5 cc., pour aller jusqu'à 1,5 ou 2 cc., suivant l'âge. Séries de 15 à 20 à espacer de 3 à 4 semaines l'une de l'autre.

Les résultats obtenus seraient de 80 à 85 % de guérisons.

Composés pentavalents: Citons pour mémoire le *Stibosane*, la *Stibamine* et le *Stibenyl*, dont l'emploi est abandonné.

Le *Néostibosane* (Bayer) s'utilise par voie intraveineuse surtout, mais peut aussi être donné par voie intramusculaire, en solution de 5 à 25 %, préparée extemporanément. On commence par 5 cgs, pour monter à 10 cgs chez le nourrisson et jusqu'à 40 cgs par injection, suivant l'âge; séries de 10 à 14 injections, à raison de 3 par semaine.

Le *Solustibosan* (Bayer), moins toxique et d'élimination plus rapide, s'emploie par voie intramusculaire en solution à 5 %: dose quotidienne de 30 cgs, en série de 10 à 12 injections, avec un maximum de 10 cgs par kilo de poids corporel.

Les résultats obtenus sont de l'ordre de 80 % de guérisons.

L'Uréastibamine est le plus efficace et le moins toxique de tous les composés stibiés utilisés. Malheureusement,

d'origine britannique, il était déjà difficile de se le procurer avant la guerre; c'est une chose à peu près impossible à l'heure actuelle. Il s'administre par voie strictement intraveineuse, en solution à 5 %, préparée extemporanément; 2 injections par semaine, en séries de 12 à 15, séparées par 3 semaines de repos. Les doses utilisées varient selon l'âge; chez le nourrisson, on commence par 1 cg., pour atteindre 5 cgs par injection; après cinq ans, on donne 2 à 10 cgs et plus; chez l'adulte, 10 à 20 cgs et jusqu'à 50 cgs.

Les résultats sont excellents: jusqu'à 95 % de guérisons.

Le Pentastib (Spécia) a l'avantage d'être un produit français, facile à se procurer. Il se prescrit par voie intraveineuse, en solution à 12,50 %, préparée extemporanément: 3 injections par semaines, 10 à 15 par séries, qui doivent être espacées de 3 à 4 semaines. Toujours variables selon l'âge, les doses sont de 2 à 10 cgs chez le nourrisson et de 5 à 30 cgs au delà de 5 ans.

La tolérance à ce médicament et les résultats obtenus sont comparables à ceux du Néostibosane.

IV. — EVOLUTION DU KALA-AZAR TRAITÉ

L'ensemble des résultats obtenus par la médication stibiée est tel que l'on considère, avec juste raison, l'antimoine comme le médicament spécifique du kala-azar. Ainsi traitée, la maladie évolue alors en deux phases bien distinctes:

1° *La phase négative* de P. Giraud, qui peut se réduire à une simple réactivation thermique, mais, durant laquelle,

d'une façon générale, malgré un retour net de l'appétit, l'antimoine semble aggraver tous les symptômes. L'état général s'aggrave, la fièvre monte, la rate et les ganglions peuvent, dans certains cas, augmenter le volume tandis que la formule sanguine empire et tend encore plus vers l'agranulocytose.

2° *La phase d'amélioration* intervient enfin au bout d'un temps variant entre une et deux semaines. La formule sanguine se rétablit progressivement, avec normalisation de l'équilibre leucocytaire, la fièvre tombe et l'état général s'améliore, accompagné du redressement de la courbe de poids. Les leishmanias disparaissent de leurs différents lieux d'élection; tandis que l'hépatomégalie et la splénomégalie régressent lentement. La guérison absolue arrive après un traitement dont la durée dépend de l'ancienneté, surtout, et de la gravité de l'attente, ainsi que du malade lui-même.

V. — LES INCIDENTS DE LA MÉDICATION STIBIÉE

Il ne reste pas moins que la méthode est d'application délicate et nécessite une certaine expérience. En particulier la voie strictement intraveineuse présente quelques difficultés, surtout chez le jeune enfant, pour lequel la ponction de la jugulaire devient souvent nécessaire. Même quand le produit est injectable par voie intramusculaire, sa causticité n'est pas nulle et peut amener des accidents locaux au moins gênants, sinon graves. D'autre part, des accidents généraux, d'intoxication ou d'intolérance sont toujours à

redouter; leur gravité possible vaut qu'on s'y arrête un moment.

I. — *Les incidents locaux* sont de trois ordres:

La *thrombosclérose* des veines peut se voir au cours du traitement par injections intraveineuses, surtout avec les composés minéraux.

Les *eschares*, dues à la causticité du médicament, suivent en général une injection non strictement intraveineuse.

Les *abcès* surviennent au cours du traitement par injections intramusculaires, même avec des solutions isotoniques. Ils sont dus à la nécrose des tissus, au voisinage du point d'injection, et amènent l'arrêt du traitement, car les deux fesses, utilisées simultanément, sont en général atteintes.

II. — *Les accidents généraux* sont de deux ordres: intoxication et intolérance. Nous en rapprocherons le phénomène de stibio-résistance.

A) *Intoxication*. — La toxicité des composés antimoniaux n'est plus à démontrer. Pour être plus précis, cependant, rappelons les résultats des expériences de Panisset et Grasset, sur le chien, avec le Pentastib. Ces auteurs ont montré que, par voie intraveineuse, la dose unique de 1 g. par kilogramme de poids entraîne la mort entre 4 à 5 heures, et qu'avec 0 g. 60 l'exitus se produit en 24 et 36 heures. Par voie intramusculaire, il suffit de 0 g. 50 par kilo pour tuer un chien en 3 jours. Des doses répétées, quotidiennes, de 0 g. 10 à 0 g. 20 par kilo entraînent la mort en une semaine; tandis qu'à la quatrième injection intraveineuse de 0 g. 50 par kilo, le même résultat est atteint.

La dose curative reste plus difficile à apprécier, car une dose unique est incapable de blanchir l'animal d'expérience; mais les faits cliniques ont montré que, chez l'homme, elle est fort peu différente de la dose toxique: il faut parfois aller jusqu'à l'intoxication vraie, pour obtenir la guérison. Cette marge de sécurité nulle, ou presque, laisse à penser des dangers de la méthode, d'autant plus que le médicament s'accumule dans l'organisme. Comme l'a montré J. Renault, la moitié seulement est éliminée en 24 h. et les 6/7^e à la 36^e heure après l'injection.

Cliniquement, l'intoxication stibiée médicamenteuse est d'apparition progressive. Constamment, la fièvre s'élève, devient irrégulière, de type pseudo-palustre; ce signe peut rester isolé et marquer à lui seul l'intoxication; il est souvent associé à un ou plusieurs des symptômes qui vont suivre. L'état général s'aggrave avec une asthénie extrême. L'anémie devient catastrophique, avec une leucopénie intense, marquée surtout par la disparition des polynucléaires et pouvant même aller jusqu'à l'agranulocytose; les phénomènes hémorragiques sont fréquents, avec de la thrombopénie signant le syndrome hémorragipare. Une toux coqueluchoïde sine materia à prédominance nocturne, s'installe, on note encore des vomissements d'allure bulbair. Des éruptions cutanées diverses, facilement surinfectées, peuvent venir aggraver le tableau, ainsi que la gangrène amygdalienne ou buccale. Les reins peuvent, eux aussi, être touchés et manifester leur atteinte par des œdèmes plus ou moins généralisés, de l'oligurie et de l'albuminurie. On assiste aussi à une brusque augmentation de volume du foie et de la rate, mais l'ictère et l'urobilinurie restent rares.

Cette intoxication, surtout fréquente pendant les cures

par injections intramusculaires, peut se voir non seulement à la suite d'un traitement particulièrement important, mais aussi, suivant les sujets, après des doses courantes, si le seuil de la toxicité est abaissé pour une raison quelconque ou si les reins sont déficients.

B) *Intolérance.* — L'intolérance à l'antimoine se présente surtout comme une irritation bulbaire, avec une grande richesse séméiologique.

La régulation thermique est perturbée: la fièvre monte brutalement à 40-41°; dans les cas graves, elle peut persister et est alors d'un fâcheux pronostic, comme les crises convulsives qui peuvent survenir chez le nourrisson. Le plus souvent, heureusement, on ne remarque qu'une poussée thermique brève après chaque injection.

La toux, d'allure coqueluchoïde, est fréquente, tenace, elle peut ou non être accompagnée de râles sous-crépitaux fins aux deux bases. Elle s'associe à de la cyanose ou de la rougeur de la face, et à une dyspnée le plus souvent sine materia.

Les troubles digestifs sont caractérisés par une saveur métallique dès l'injection, souvent par des vomissements répétés, incoercibles, et par de la diarrhée.

On note encore, du côté cardiaque, de la tachycardie et quelques lipothymies; du côté rénal, peu de chose: parfois de l'albuminurie et des œdèmes.

Par contre, les accidents hémorragiques sont assez fréquents: purpura ou épistaxis.

Les accidents cutanés sont le plus souvent du type bulleux et prurigineux: pemphigus surtout ou encore de type prurigo-strophulus. Ils se surinfectent facilement.

On note encore des accidents douloureux: crise viscérale

abdominale, avec augmentation de volume du foie et de la rate; ou, douleurs articulaires rhumatoïdes.

Le syndrome d'intolérance est d'apparition brutale, dû à des doses fortes au cours du traitement ou, dès le début, à des doses minimales. Il n'y a pas, comme dans le cas de l'intoxication, de rapport entre la quantité d'antimoine injectée et l'intensité de la réaction; le facteur individuel passe ici au premier plan. D'une façon générale, ce phénomène entraîne l'apparition d'une résistance secondaire.

Par le moment d'apparition et la gravité de l'évolution, on peut distinguer quatre formes d'intolérance:

La *forme bénigne* précoce, apparaît quelques minutes ou quelques heures après l'injection, intraveineuse dans la plupart des cas. Elle dure quelques secondes ou un peu plus, très rarement plus d'une demi-heure. Elle pourrait être rapprochée, toute question de pronostic mise à part, de la crise nitritoïde.

Cette forme est caractérisée par une poussée d'hyperthermie, avec toux coqueluchoïde et cyanose, saveur métallique à la bouche et vomissements ou diarrhée. Elle peut se réduire à une simple poussée fébrile ou quelques lipothymies.

La *forme grave*, précoce, par idiosyncrasie, ou le plus souvent tardive, est fréquemment monosymptomatique: hyperthermie, troubles respiratoires ou digestifs. Son pronostic est redoutable: la mort est son aboutissant habituel. Chez le nourrisson, en particulier, elle se termine en général par un syndrome malin mortel, du type pâleur-hyperthermie.

La *forme tenace* se reproduit à la suite de chaque injection: poussée fébrile, toux le plus souvent.

La *forme retardée* survient 24 à 48 heures après l'injection, intramusculaire dans la plupart des cas. Tous les symptômes peuvent être rencontrés, mais il faut souligner la fréquence relative des vomissements, de la diarrhée et des éruptions cutanées.

C) *Stibio-résistance*. — L'état de stibio-résistance est l'état, primitif ou secondaire, où se trouve un malade sur lequel le traitement antimonial n'amène pas d'amélioration.

La stibio-résistance secondaire, qui est la plus fréquente, peut être la conséquence d'un traitement mal réglé ou suivre un état d'intolérance primitif. Elle est fréquente en cas de rechute.

La résistance primitive est plus rare. On la remarque surtout chez les malades très avancés dans l'évolution de l'infection, mais elle peut aussi exister chez certains sujets naturellement prédisposés.

Quoi qu'il en soit, cet état peut entraîner, si l'on persiste dans l'emploi des antimonials, une intoxication secondaire, parfois curatrice mais toujours dangereuse. Il entraîne l'utilisation exclusive, au moins pour un temps, des médications adjuvantes du kala-azar, qui n'évitent pas parfois l'exitus dans la cachexie, et que nous sommes amené à énumérer brièvement.

VI. — LES MÉDICATIONS ADJUVANTES

L'hygiène générale et alimentaire, qu'il est inutile de développer ici, doit toujours être considérée comme un élément important du traitement.

La *médication anti-anémique* peut, elle aussi, être d'un secours appréciable quand l'état général du malade est très bas. On pourra utiliser les extraits hépatiques ou les produits à base de fer ou de cuivre, les petites transfusions, surtout en face d'accidents hémorragiques.

Les arsenicaux, qui avaient donné quelques améliorations passagères avant l'emploi systématique de l'antimoine, doivent être classés dans ce groupe et peuvent être aussi utilisés comme tels.

Les *vitamines C, A et D* peuvent être données avec bénéfice au cours de la convalescence.

L'*héliothérapie*, ou l'application de *rayons ultra-violets*, peuvent aussi avoir une action favorable supplémentaire sur l'état général. Elles sont utilisées dans les cas graves.

La *splénectomie*, enfin, longtemps préconisée par Salazar de Souza, n'a, pas plus que les traitements précédents, d'action curatrice vraie sur le kala-azar. Elle ne peut, en définitive, que supprimer un centre, important sans doute mais non exclusif, de pullulation des parasites. Le peu de résultats durables et la gravité opératoire surtout, nous la font, avec d'Elnitz et Benhamou, contre-indiquer formellement.

VII. — PROPHYLAXIE

La prophylaxie du kala-azar est des plus malaisée. Les mesures individuelles: éviter les phlébotomes, les chiens infectés et leurs parasites sont insuffisantes et à peu près impossibles. La seule méthode efficace consiste dans des

mesures de prophylaxie collective, du ressort de l'autorité publique: abattage de tous les chiens errants, des chiens domestiques reconnus infectés au cours d'examens périodiques systématiques, établissement et tenue à jour d'une carte de répartition de l'enzootie leishmanienne canine ; interdiction de l'entrée et de la sortie de chiens quelconques pour un territoire reconnu contaminé. Notons qu'en dehors du bassin méditerranéen la prophylaxie se résume à la lutte contre les phlébotomes, ce qui ne simplifie en rien le problème. Quoi qu'il en soit, ce programme idéal se heurterait à de très grandes difficultés, le rendant totalement illusoire. Il reste nécessaire, avant tout, de faire l'éducation du public.

DEUXIEME PARTIE

LE TRAITEMENT PAR LES DIAMIDINES

L'ensemble de ce qui précède nous a montré que les composés stibiés, et principalement les composés organiques, sont bien des médicaments spécifiques du kala-azar. Pourtant, en dehors de sa mise en œuvre délicate, le traitement mène encore à des échecs dus à la résistance de certains cas et implique des dangers que la faible marge de sécurité, entre les doses utiles et toxiques, et la causticité des produits expliquent assez. Il faudrait encore ajouter les rares contre-indications, heureusement non absolues, de la médication, qui sont l'état général par trop déficient, ne pouvant pas supporter l'aggravation passagère de la phase négative, et, surtout, la néphrite.

Après quelques essais, sans lendemain, des sulfamides, l'apparition des diamidines paraît avoir enrichi notre arsenal thérapeutique de corps plus faciles à administrer et surtout moins toxiques, bien que conservant un pouvoir anti-leishmanien, analogue à celui des antimoniaux.

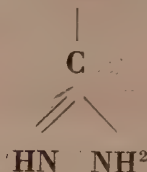
Expérimentées primitivement, elles aussi, comme agents trypanocides sur la souris, par H. King, E.-M. Lourie et W. Yorke, en 1937, puis réétudiées par la suite par les

mêmes auteurs et par des Français, elles se montrèrent très actives. Des essais concluants sur quelques autres parasites animaux du même ordre, et en particulier ceux de S. Adler et I. Tchernomorets, sur la leishmaniose expérimentale du hamster, entraînèrent les premières tentatives thérapeutiques chez l'homme. En 1938, Adams et Yorke d'une part, et Adler et Rachmilewitz d'autre part, rapportaient deux cas de kala-azar traités par la diamidine; P. Giraud, Bernard et Revol, en 1942, publiaient le premier cas de guérison français.

Depuis, de nombreuses guérisons par la diamidine seule ou associée sont venus enrichir ce palmarès et on fait sortir la méthode de la période de l'expérimentation. Ce sont les résultats ainsi acquis que nous nous proposons d'analyser ici.

I. — LES DIAMIDINES : APERÇU CHIMIQUE

Les diamidines sont des composés chimiques, présentant une double fonction basique amidine; cette dernière renferme simultanément les groupes amine et imine portés sur un même atome de carbone. Elle est représentée par le radical fonctionnel:

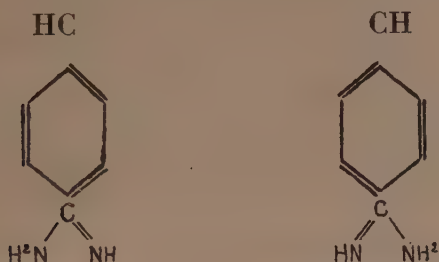


Ce sont des corps assez instables, dont les sels représentent une forme relativement résistante, et dont l'obtention

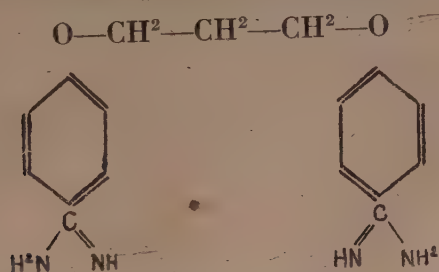
se fait à partir des diacides. King, Lourie et Yorke ont montré que l'activité de ces composés dépendait de la fixation directe, sans intervention d'un autre atome ou groupe d'atomes, des radicaux à l'extrémité d'une chaîne méthylique.

La supériorité des composés aromatiques semble aujourd'hui prouvée et on utilise surtout les corps suivants:

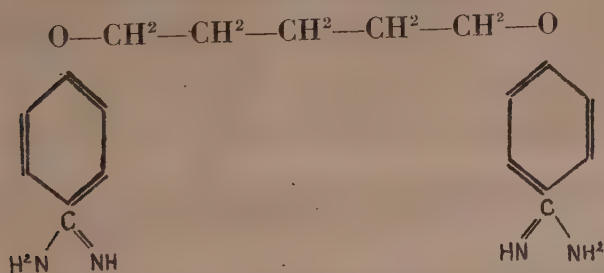
Le 4-4' diamidinophénylstilbène (744 MB)



Le 4-4' diamidinophényloxyptropane (782 MB)



Le 4-4' diamidinodiphényloxyptropane (800 MB)



connu en France sous le nom spécialisé de Diadimine (Spécia).

L'étude expérimentale de ces corps pourra peut-être un jour découvrir la portion réellement active de la molécule et permettre ainsi la fabrication de nouveaux composés encore moins toxiques, donc plus actifs, puisque utilisables à doses plus massives.

II. — ETUDE EXPÉRIMENTALE

1° SUR LA SOURIS. — King, Lourie et Torke (1937), expérimentent sur des séries de souris de 20 g., infectées par différents trypanosomes pathogènes, divers composés organiques: guanidines, isothiourée, amidines et amines. Ils montrent la supériorité des diamidines, dont l'activité semble d'autant plus grande que l'on monte dans la série; et, les auteurs consignent les résultats qui nous intéressent dans le tableau suivant, que nous leurs empruntons:

COMPOSÉS	TITRE DE LA SOLUTION ACTIVE <i>in vitro</i>	DOSE MORTELLE MINIMUM POUR UNE SOURIS DE 20 G.	EFFET THÉRAPEUTIQUE SUR LA SOURIS INFECTÉE
Octaméthylènediamidine	8.000.000	1,0	Amélioration passagère avec le maximum toléré.
1-10' diamidine, 2 H Cl.	64.000.000	0,5	Effets curatifs nets avec une dose unique facilement tolérée ou avec de faibles doses répétées.
1-11' diamidine, 2 H Cl.	256.000.000	0,5	
1-12' diamidine, 2 H Cl.	64.000.000	0,5	

On voit ici que la supériorité nette de la 1-11' diamidine, qui est active *in vitro* et *in vivo*, aussi bien sur le lapin que sur la souris; ceci à des doses très faibles et avec une toxicité minime. Si bien, qu'en ce qui concerne la trypanosomiase, les auteurs la considère comme bien supérieure aux arsenicaux.

Lourie et Yorke (1939) reprennent l'étude de l'action trypanocide des diamidines sur la souris, infectée par *T. Rhodésienne*, avec de nouveaux composés préparés par Ewins. Ils montrent que le 4-4' diamidinodiphénoxypropane et pentane sont actives, mais que le maximum d'efficacité revient au 4-4' diamidinodiphénylstilbène. Avec cette dernière, pour une souris de 20 g., la dose toxique est de 1 mg., tandis que la dose curative n'est que de l'ordre de 0 mg. 025 à 0 mg. 05, ce qui correspond à un coefficient thérapeutique de 30, bien supérieur à celui des arsenicaux. Le produit reste très actif sur la trypanosomiase du lapin à *T. Rhodésienne*, il ne l'est plus que faiblement en face de *T. Congolense*, et reste inactif pour *T. Cruzei*.

Launoy et Lagodsky (1940), expérimentent les mêmes composés sur des souris infectées par voie intraveineuse depuis 24 h. par *T. Brucci*. Ils montrent que la dose curative cent pour cent varie de 0 mg. 015 à 0 mg. 020 pour une souris de 20 g. avec le MB 744, à 0 mg. 05 avec les deux autres corps; mais il suffit de 0 mg. 01 de diamidinodiphénylstilbène pour obtenir 80 % de guérisons. La dose toxique, laissant pourtant 50 à 60 % de survie, étant de 0 mg. 8, le coefficient thérapeutique du MB 744 est donc proche de 50, tandis qu'il est de 15 pour le MB 782 et le MB 800.

Les résultats de ces auteurs concordent donc avec ceux de Lourie et Yorke, pour montrer l'action parasiticide des

diamidines à dose très faible. Ils montrent, en outre, que le traitement n'est pas suivi d'état chronique et qu'il est aussi actif sur des souches arséno-résistantes (T. Annamense arséno-résistances) que sur des souches normales.

2° SUR LE HAMSTER DE SYRIE. — Adler et Tchernomoretz (1939) expérimentent le 744 MB sur une série de huit « *Cricetus Auratus* », infectés par voie intrapéritonéale par *Leishmania Donovanii*. Rappelons, à ce sujet, que, contrairement au chien, qui est amélioré par le simple régime, il n'y a pas chez le hamster d'amélioration spontanée.

Sur les huit animaux en expérience, six sont morts de pneumonie post-anesthésique ou de péritonite due aux biopsies répétées de la rate, avant la fin du traitement, qui les améliorerait tous. L'évolution des deux animaux restants fut la suivante:

Hamster n° 4 (cas graves). — Injections de 10 mg. par kilog. de poids tous les deux jours;

à la 8^e injection: amélioration très nette;

à la 15^e injection: disparition des parasites mais culture positive;

après la 24^e injection: guérison absolue vérifiée après 3 semaines d'observation.

Hamster n° 6 (cas moyen). — Injections de 20 mg. par kilog. de poids tous les deux jours;

à la 4^e injection: amélioration nette;

à la 10^e injection: guérison vérifiée après 3 semaines d'observation.

Trois animaux du même lot avaient été traités, à fin de comparaison, par l'uréastibamine; l'un d'eux est mort, les deux autres évoluèrent comme suit:

Hamster n° 10 (cas grave). — Injections de 12 mg. 5 par kilog tous les deux jours:

à la 5° injection: amélioration;

à la 14° injection: guérison.

Hamster n° 11 (cas bénin). — Injection de 20 mg. par kilog tous les deux jours:

à la 10° injection: nette amélioration;

après la 18°: guérison.

Les résultats sont donc tout à fait comparables avec la diamidine et l'uréastibamine. La rapidité de l'action est en rapport avec l'intensité de l'infection, et cette action semble d'autant meilleure qu'elle est plus prolongée, même avec des doses moindres; c'est-à-dire qu'une même dose totale aura plus d'effet si elle est plus divisée pour être distribuée pendant plus longtemps.

3° SUR LE CHIEN. — Lourie et Yorke (1939) ont mis en évidence l'action des diamidines sur le « *Babesia canis* », parasite du jeune chien, qui peut être stérilisé en une seule injection.

Nous croyons savoir que les laboratoires Spécia ont conduit des expériences sur la leishmaniose canine. Les résultats seraient assez imparfaits, mais nous n'avons pas pu obtenir de précision à ce sujet.

III. — PHARMACOLOGIE

La diamidine est une poudre blanche, rude au toucher, s'agglomérant facilement, de saveur amère et âcre à la fois. Elle est soluble à raison de 10 cgs par 6 cc. d'eau distillée

à la température ordinaire; cette solubilité augmente si le solvant est chaud. En pharmacie, elle est présentée en tubes scellés de 8 cc. de contenance totale, renfermant 10 cgs du produit.

La dissolution doit être faite extemporanément, de préférence dans l'eau tiède, ce qui évite la formation de grumeaux et rend l'opération plus rapide. On obtient ainsi une solution à 2 %, injectable par voie endoveineuse ou intramusculaire. Cette dernière voie d'introduction du médicament est généralement préférée; peu douloureuse, elle doit être faite avec une asepsie minutieuse au point d'élection et un peu profondément.

L'instabilité des diamidines en solution et la méconnaissance de leur métabolisme intime, font que nous ne savons rien, à l'heure actuelle, des modes d'élimination de ces corps. Il est cependant bon de remarquer que, cliniquement, il n'y a jamais d'accumulation.

Le mode d'action intime ne nous est pas mieux connu. Pourtant, dès l'abord, il faut l'opposer à celui des antimoniaux, qui sont des toxiques généraux auxquels le parasite est seulement plus sensible que l'homme. Nous ne sommes pas loin de penser, comme Levaditi l'a mis en évidence pour les sulfamides (1), que les diamidines agiraient en tant qu'antivitamine pour les *lishmania*. Par son groupement actif, le médicament se fixerait sur une proenzyme du parasite, rendant ainsi impossible, par substitution à une vitamine nécessaire, la constitution d'un enzyme, indispensable à la vie de la *leishmania*.

La *toxicité* des diamidines a été étudiée chez les animaux par Lourie et Yorke.

(1) C. LEVADITI. — Mode d'action des sulfamides. *Presse Médicale*, n° 28, 24 juillet 1943, p. 402-403.

Chez la souris de 20 g., l'injection de 1 mg. amène de la somnolence, de la dyspnée et des convulsions souvent mortelles, tandis que des petites doses prolongées n'ont aucune action novice. La dose toxique se trouve donc aux environs de 50 mg. par kilo de poids.

Avec une injection de 30 mg. par kilo, le lapin présente des diarrhées et un collapsus mortel; avec 20 mg. seulement, il n'y a qu'un collapsus passager.

Chez le chat, on observe, avec 5-10 mg. par kilo de poids, une chute tensionnelle sans grande gravité.

La dose de 10 mg. par kilo amène l'excitus du chien, qui, avec des doses plus faibles, présente souvent des troubles passagers, tels que: vomissements, diarrhée, asthénie.

Le hamster semble plus résistant: une injection unique de 120 mg. par kilo le tue en 48 heures, mais il faut 4 injections de 70 mg. par kilo tous les deux jours pour obtenir le même résultat. Douze injections de 40 mg. n'ont aucun effet nocif.

Chez l'homme, des doses de 0 mg. 5 à 2 mg. par kilo chaque jour n'entraînent aucun accident. Même avec de fortes doses on n'observe jamais de signe d'irritation rénale.

IV. — LES MÉTHODES DE TRAITEMENT

Avant d'envisager les méthodes de traitement utilisées, nous avons réuni ici les différentes observations, tant étrangères que françaises, publiées ces dernières années; nous avons pu en ajouter d'inédites, recueillies dans les services du Professeur P. Giraud et du Médecin en Chef Blanc. C'est sur cette base que nous établirons ensuite la méthode à suivre.

OBSERVATION 1

(ADLER ET RACHMILEWITZ)

Cas palestinien. Rechute après traitement stibié. Guérison par la 4-4' diamidinostilbène.

(*Ann. of Trop. Med. and P.*, T. 33 p. 327-330)

Madame H. S., âgée de 32 ans, entre à l'hôpital le 28 juin 1939. En mars elle a présenté de la fièvre avec un mauvais état général et des vomissements. La ponction sternale pratiquée a révélé de nombreuses leishmanias. Un traitement de 6 injections intra-veineuses de 6, 15 et 20 cgs de Stiburamine (1) est institué en avril. Rechute en juin.

EXAMEN. — Asthénie, anorexie, fièvre : accès à 39°6, troubles de la vue, poids 59 kgs. Rate dure dépassant de deux travers de doigt la ligne ombilicale. Légère hépatomélagie.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges : 2.200.000, globules blancs : 2.600 avec 62 poly. HEMOCULTURE positive. PONCTION STERNALE : présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En juillet, première série de 5 injections intra-veineuses puis intra-musculaires de 60 et 100 mg. de 4-4'. Diamidinostilbène. Le traitement est interrompu par un accès de dysenterie amibienné traitée par l'émétine.

En août-septembre, deuxième série de 19 injections intra-veineuses de 100 mg. de 4-4'. Diamidinostilbène.

Au cours du traitement la fièvre disparaît, puis la rate commence à régresser. A la fin : EXAMEN DU SANG : globules rouges : 4.400.000; globules blancs : 9.200. PONCTION STERNALE et HEMOCULTURE négatives.

Revue en octobre, la malade a un excellent état général, elle a repris 3 kgs 500. La rate reste percutable sur trois travers de doigt.

GUERISON.

(1) Spécialité antimoniale pentavalente anglaise.

OBSERVATION II

(ADAMS ET YORKE)

Cas hindou moyen. Guérison rapide par la 4-4' diamidinostilbène.
(*Ann. of Trop. Med. et P.*, T. 33, p. 323-326.)

Nat., âgé de 31 ans, transaté d'un hôpital provincial où il était en observation pour fièvre de cause inconnue ayant débuté il y a 2 à 3 mois, est vu le 24 juin 1939.

EXAMEN. — Etat général très touché, amaigrissement considérable, poids : 42 kgs 700. Fièvre rémittente (accès à 39°4). Rate dure atteignant l'ombilic, hépatomégalie.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges : 3.500.000; globules blancs : 2.500. HEMOCULTURE positive. PONCTION STERNALE : présence de nombreuses *Leishmanias*.

TRAITEMENT. — En juillet, première série de 8 injections intraveineuses journalières de 45 mg. de 4-4' diamidinostilbène.

Très vite l'état général reprend, mais le poids continue à diminuer, la fièvre est peu touchée. Deux jours après la fin du traitement la température baisse et devient normale le 6^e jour; la courbe de poids descendue à 37 kgs 500 se redresse. Au 10^e jour : EXAMEN DU SANG : globules rouges : 4.200.000, globules blancs : 5.400 avec 74 poly. PONCTION STERNALE et HEMOCULTURE négatives. La rate et le foie diminuent très rapidement.

Revu en septembre, le malade a un état général excellent. La fièvre n'a jamais reparu. Rate normale. Poids : 46 kgs 500.

GUERISON.

OBSERVATION III

(P. GIRAUD ET BONFILS)

Cas résistant à l'antimoine et persistance d'une grosse rate avec la diamidine. Guérison définitive par ardiothérapie
(*in these Revol comp'etée*).

Mail.. Joséphine, vue le 3 septembre 1940 à l'âge de 6 ans et demi. Début il y a trois mois par fièvre irrégulière avec manifestations pulmonaires. Depuis un mois, amaigrissement, pâleur,

anorexie et augmentation du volume de l'abdomen. Contact avec chiens.

EXAMEN. ... Poids : 17 kgs 900; température : accès à 39°; rate de 27 cm. occupant la fosse iliaque gauche; hématomégalie de 13 cm.; quelques ganglions gros comme des pois.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 2.800.000; globules blancs: 4.800 avec 18 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 2'. PONCTION DU TIBIA : présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En septembre, première série de 12 injections intra-veineuses de Pentastib à 5, 10 et 15 cg. Transfusion. La température est en baisse; la malade a repris un kilog.

En octobre, deuxième série de 13 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 cg. Bon état général, poids : 20 kg 800; la rate a regressé : 13 cm., foie 10 cm.

En décembre, troisième série de 13 injections de Pentastib à 5, 10 15 et 20 cg.

En février 1941, quatrième série de 14 injections de Pentastib à 5, 10, 15 et 20 cg. Excellent état général, l'apyrexie persiste ; rate et foie stationnaires.

En juin, première série de 15 injections intra-musculaires de Diamidine à 30 mg. Poids : 21 kg 700.

En septembre, deuxième série de 12 injections de Diamidine 16 cm., foie normal. Epreuves hématologique et sérologique inchangées.

En avril, quatrième série de 20 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Poids : 23 kg 200. EXAMEN DU SANG : globules rouges : 3.080.000, globules blancs : 1.600 avec 44 poly. Rate et réactions sérologiques inchangées.

En juin, cinquième série de 15 injections intra-veineuses de Pentastib à 5, 10 et 20 cg. avec ultra-violets. Diarrhée après la 3^e injection. A la fin : bon état général, rate inchangée.

En septembre, première série de 15 injections intra-veineuses de Neostibosane à 5, 10, 15, 20 et 30 cg. avec ultra-violets. Bon état général, poids : 25 kg 100. EXAMEN DU SANG : globules rouges: réactions sérologiques inchangées.

En novembre, 5 séances de radiothérapie splénique.

Revue en janvier 1943, la malade a un bon état général; poids : 4.600.000; globules blancs: 6.800 avec 75 poly. FORMOL GELIFICATION positive en plus de 4 heures. On prescrit du Protoxalate de fer et Sterogyl.

Revue le 1^{er} mai, la malade a un très bon aspect général, pas de fièvre, rate à peine palpable. EXAMEN DU SANG : globules rouges : 3.970.000; globules blancs: 3.600 avec 44 poly. FORMOL GELIFICATION négative.

GUERISON.

OBSERVATION IV

(P. GIRAUD ET MASSAC)

Cas sévère compliqué de stibio-résistance nette. Guérison
(Revol, Thèse Marseille 1942)

D'Ang., Pierre. Vu le 4 février 1941 à l'âge de 21 mois. Début il y a un mois par fièvre irrégulière, dyspnée, toux, anorexie, asthénie, pâleur et insomnie. Le malade a maigri d'une façon importante. Contact avec un chien.

EXAMEN. . . Mauvais état général; enfant dyspnéique et cyanosé; poids 9 kg 560. Température : accès à 40°. Rate largement palpable, dure. Epanchement pleural droit; la ponction ramène un liquide séro-fibrineux de type transudatif. On note une érosion cutanée au-dessus de la paupière inférieure gauche.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 1.900.00; globules blancs: 2.200 avec 66 poly. FORMOL GELIFICATION : opacification rapide, géification après 7 heures. PONCTION DU TIBIA: présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En février, première série de 3 injections intra-veineuses de Pentastib à 2, 3 et 4 cg. Transfusion, biocholine. On arrête le Pentastib qui est mal supporté : accentuation de la pâleur et apparition de la dyspnée. Le malade s'améliore au point vue pulmonaire : ponction pleurale négative.

On poursuit le traitement par une première série de 9 injections intra-veineuses de Stibyal à 2 et 3 cg. Série de rayons ultra-violets. L'état général est meilleur, mais la température persistante.

En avril, deuxième série de 9 injections de Stibyal à 2 et 3 cg.; apparition de toux coqueluchoïde et d'œdèmes des membres inférieurs. Gangrène de l'extrémité de l'index droit : élimination spontanée. Par la suite, les œdèmes diminuent, mais la température est toujours persistante; la toux est toujours coqueluchoïde. Le malade est opéré d'un prolapsus rectal : récurrence.

En mai, troisième série de 10 injections de Stibyal à 3 cg. Apparition d'un zona intercostal. Persistance de la toux : on note un foyer de râles au niveau de la base droite. Rayons ultra-violets. Biocholine, transfusions, vitamines A et C. La température est en baisse, la rate a regressé et ne débordé que de 2 travers de doigt. Etat général amélioré.

En juin, on fait une série de 12 injections intra-musculaires de Diamidine à 10 mg. Le malade a repris du poids : 11 kg 300.

Excellent état général, apyrexie; la rate est légèrement palpable : 8 cm. EXAMEN DU SANG : globules rouges : 4.900.000. globules blancs : 8.200 avec 52 poly. FORMOL GELIFICATION négative, PEPTONATE légèrement positif.

Le malade est revu en décembre : excellent état général, apyrexie, rate légèrement palpable.

GUERISON.

OBSERVATION V

(P. GIRAUD, WAHL et ROBERT)

Résistance à la Diamidine et à l'antimoine. Amélioration au traitement prolongé en cours.
(in thèse Revol continuée)

Lane. Jean-Claude. Vu le 24 juillet 1941 à l'âge de 2 ans et demi. Début il y a quatre mois par fièvre de type ondulant, inappétence et toux coqueluchoïde avec vomissements à la fin des quintes.

EXAMEN. — Assez bon aspect général; se cyanose en criant. Poids : 10 kgs 800; température: accès à 39°. Rate 12 cm., foie 1 travers de doigt : 7 cm. 5.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 3.040.000; globules blancs: 2.800 avec 13 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 1'. PONCTION GANGLIONNAIRE et du TIBIA : présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En juillet, première série de 16 injections intra-musculaires de Diamidine à 20 et 30 mg. Hépatrol. La température est en baisse; bon état général mais apparition de prurigo. Le malade a repris 1 kg.

En septembre, deuxième série de 15 injections de Diamidine à 20 et 30 mg. Transfusions. Apyrexie; la rate a légèrement augmenté de volume : 15 cm. EXAMEN DU SANG : globules rouges : 3.460.000; globules blancs : 10.600 avec 54 poly.

En décembre, troisième série de 6 injections de Diamidine à 20 et 30 mg. Poids : 12 kg 200. Bon état général, apyrexie, persistance d'une légère asthénie; toux sèche avec léger état nauséux. Rate inchangée : 15 cm., foie normal.

En février 1942 : excellent état général; poids : 13 kg 500; rate 15 cm., foie normal; quelques ganglions axillaires. Quatrième série de Diamidine : 20 injections à 20, 30 et 40 mg. Hémopylore. Plus de poussées fébriles; rate inchangée.

En avril, cinquième série de Diamidine à 30 et 40 mg. à domicile. Départ à la montagne.

Revu en août : la fièvre a reparu, rate immense descendant un doigt au-dessus du pubis. Etat général médiocre. On fait une sixième série de 10 Diamidine à 40 mg. Bon état général; rate 16 cm. EXAMEN DU SANG : globules rouges : 2.560.000; globules blancs : 6.800 avec 18 poly. FORMOL GELIFICATION en 3'.

En octobre, première série de 15 injections intra-veineuses de Stibyal à 2, 4 puis 3 cg. du fait de l'apparition d'une toux coqueluchoïde à la quatrième injection. Autres incidents au cours du traitement : toux, état nitritoïde.

En novembre, première série de 3 injections intra-veineuses de Pentastib à 5 et 10 cg. : intolérance. On poursuit par une septième série de 4 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Rayons ultra-violet, transfusions. Sédation de la fièvre, reprise de l'appétit, état général meilleur. Légère diminution de la rate.

En février 1943, à la suite d'un coryza, reprise de la fièvre. Huitième série de 8 Diamidine à 30 et 40 mg. La fièvre cède.

En mars, 5 séances de radiothérapie bien supportées. EXAMEN DU SANG : globules rouges : 2.610.000, globules blancs : 2.000 avec 32 poly. La rate a diminué de volume.

En avril, épistaxis et reprise de la fièvre; neuvième série de Diamidine à 40 mg. Splénomégalie toujours importante.

En juin, première série de 2 injections intra-veineuses de Néostibosane à 2 cg. : intolérance. On poursuit par une dixième série de 20 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Pas d'amélioration; poids : 13 kg 800.

En août, deuxième série de 16 injections intra-veineuses de Néostibosane à 2, 5, 10, 15, 20 et 30 cg. Transfusions. Reprise de hématologiques et sérologiques inchangées.

En décembre, troisième série de 15 injections de Néostibosane

En février 1944, quatrième série de Néostibosane à 5, 10, -5 et 20 cg. Bon état général, diminution de la rate.

OBSERVATION VI.

GIRAUD, MASSOT, R. BERNARD et REVOL)

Cas favorable ayant cédé très rapidement à la Diamidine.

(Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1942, n° 5, p. 53)

Guer., Gabriel. Vu le 28 juillet 1941 à l'âge de 4 ans et demi. Début il y a un mois par fièvre vespérale, amaigrissement, asthé-

nie et anorexie. Le malade tousse depuis deux mois; son ventre aurait augmenté de volume récemment. Contacts répétés avec un chien, il y a trois mois.

EXAMEN. — Bon état général, poids : 16 kg 500; rate : 2 travers de doigt, mesure 13 cm.; foie : 9 cm. Quelques ganglions inguinaux.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges : 3.120.000; globules blancs : 1.400 avec 24 poly. FORMOL GELIFICATION : opacification en 15', géification en 2 h. 30. PONCTION GANGLIONNAIRE : présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En juillet, première série de 15 injections intramusculaires de Diamidine à 20, 30 et 40 mg. La température est en baisse; la rate a légèrement régressé : 11 cm.; foie : deux travers de doigt.

En septembre, deuxième série de 13 injections de Diamidine à 20, 30 et 40 mg. On note une légère récrudescence thermique. Bon état général; la rate n'est plus palpable.

Apparition au cours du traitement d'une éruption scarlatini-forme et de pyurie (traces d'albumine, leucocytes, cellules épithéliales avec cocci gram positif). Cette pyurie coïncide avec l'accès thermique constaté. Traitement : uroformine.

La température est définitivement tombée; la rate n'est plus palpable. Au cours du traitement le malade présente à deux reprises des crises sudorales avec érythème intense et asthénie.

Le malade est revu en octobre : excellent état général; poids : 17 kg. Apyrexie; rate et foie normaux. EXAMEN DU SANG : globules rouges : 4.300.000; globules blancs : 6.600 avec 46 poly. FORMOL GELIFICATION négatif; PEPTONATE et takata-Ara sub positifs.

GUÉRISON.

OBSERVATION VII

(PALIARD, PLAUCHU, DAUJON et PELERAT)

Traitement mixte prolongé avec rechute. Guérison.
(*Lyon Médical* 1942, n° 43 et 1943 n° 39).

M. B., 29 ans, a travaillé en Allemagne jusqu'au 10 mai 1941; il est rapatrié, après un séjour à l'hôpital, pour anémie pernicieuse le 21 août 1941. En 1939, cohabitation avec un chien malade.

EXAMEN. — Sujet amaigri (poids : 59 kg), pâle, muqueuses décolorées; température : accès à 39°. Hépatomégalie et surtout splénomégalie débordant de 5 travers de doigt des fausses côtes.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 4.123.000; globules blancs: 4.000 avec 51 poly. Devant la négativité de toutes les réactions habituelles et la sulfamido-résistance on fait le 3 septembre une FORMOL GELIFICATION qui est positive en moins de 10'. A ce moment nouvel EXAMEN DU SANG : globules rouges : 3.000.000; globules blancs: 2.300 avec 54 poly. PONCTION STERNALE: présence de nombreuses Leishmanias.

TRAITEMENT. — En septembre, première série de 21 injections intra-musculaires d'Anthiomaline à 12 cg. Hépatrol. Transfusion. La fièvre baisse mais présence de parasites à la ponction sternale, persistance de l'anémie.

En novembre, première série de 10 injections intra-musculaires de Néostibosane à 20, 25 et 30 cg. Hépatrol. Nucléotides. La rate reste stationnaire.

En janvier 1942, première série de 20 injections intra-musculaires de Diamidine à 100 mg. Hépatrol. Disparition des Leishmanias, allongement du temps de gélification et redressement du poids : 61 kg.

En février, deuxième série de 20 injections de Diamidine à 100 mg. Les parasites et la fièvre ont complètement disparus; la rate a considérablement diminué : deux travers de doigt; mais l'anémie persiste. Le poids monte.

Le malade sort de l'hôpital.

Le 6 mai, il revient. Son état général est très bon; poids : 67 kg 900, mais la rate a regrossi et est perceptible sur 4 travers de doigt. EXAMEN DU SANG : globules rouges : 2.115.000; globules blancs : 3.500 avec 49 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 10'. PONCTION STERNALE négative.

En mai, troisième série de 13 injections de Diamidine à 100 et 200 mg. Hépatrol. La formule blanche se normalise mais la rate persiste. Azotémie à 0 g. 78.

En juin, première série de 28 injections intramusculaires de 50, 100, 150, 200, 250 et 300 cg. de Pentastib (1) On note des poussées thermiques à 39-40°, mais la rate diminue.

En août, deuxième série de 27 injections intramusculaires de Pentastib à 300 cg. La rate est toujours perceptible. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 3.025.000; globules blancs: 7.500 avec 71 poly.

En décembre, le malade est examiné à nouveau: l'état général est excellent, la rate a disparu. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.725.000; globules blancs: 8.500 avec 50 poly. FORMOL GELIFICATION négative.

GUERISON.

OBSERVATION VIII

(P. GIRAUD ET REVOL)

Cas moyen. Guérison par la Diamidine
(Revol, *Thèse Marseille*, 1942)

Fourn... Sauveur. Vu le 26 août 1941, à l'âge de 17 mois. Début il y a quatre mois. A la suite d'une coqueluche (?), pâleur, asthénie, chute pondérale sans fièvre, avec augmentation du volume de l'abdomen. Un des frères du malade a été traité pour kala-azar il y a trois ans.

EXAMEN. -- Enfant pâle; poids: 11 kg. 200; température: accès à 39°. Rate ombilicale: 11 cm. 5; foie: 3 travers de doigt: 10 cm. 5.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 3.500.000 globules blancs: 5.800 avec 41 poly. FORMOL. GELIFICATION positive en 15'. PONCTION DE TIBIA: présence de *Leishmanias*.

TRAITEMENT. — En septembre, première série de 15 injections intramusculaires de Diamidine à 20 et 30 mg. Transfusions. La température est en baisse, mais la pâleur persiste.

En octobre, deuxième série de 15 injections de Diamidine à 20 et 30 mg. La rate a regressé: 9 cm., ainsi que le foie: 2 travers de doigt. Apyrexie; poids: 11 kg. 570. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 2.680.000; globules blancs: 13.500 avec 62 poly. FORMOL GELIFICATION, PEPTONATE et TAKATA-ARA douteux.

En décembre, troisième série de 20 injections de Diamidine à 20 et 30 mg. Excellent état général; poids: 12 kg. 500. Apyrexie. La rate n'est plus palpable, percutable sur 3 travers de doigt. Foie normal.

Le malade est revu le 27 février 1942 : assez bon état général, poids: 12 kg. 500. Apyrexie; rate non perceptible; quelques ganglions dans les territoires superficiels. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 3.110.000; globules blancs: 8.800 avec 36 poly. Epreuves sérologiques négatives.

GUERISON.

(1) Injections très douloureuses.

OBSERVATION IX

(P. GIRAUD, POINSO ET BLANCHARD)

Cas moyen traité par la Diamidine. Guérison
(in *Thèse Revol. Complétée*)

Pap... (André), vu le 15 novembre 1941, à l'âge de 15 mois. Début il y a un mois, par stomatite avec fièvre irrégulière, inappétence, anémie légère. Contact avec un chien abattu.

EXAMEN. — Bel enfant, bien coloré. Poids: 11 kg. 600. Température ondulante. Rate ombilicale: 9 cm.; fois: 1 travers de doigt: 15 cm.; quelques ganglions axillaires, inguinaux et cervicaux. Culi positive.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 3.270.000; globules blanc: 3.600 avec 13 poly. FORMOL GELIFICATION négative. TAKATA-ARA négatif. PEPTONATE: douteux. PONCTION GANGLIONNAIRE: présence de *Leishmanias*.

TRAITEMENT. — En novembre, première série de 20 injections intramusculaires de Diamidine à 15, 20 et 30 mg. La température est en baisse. On refait une Formol gélification qui se révèle positive en 4 heures.

En janvier 1942, deuxième série de 18 injections de Diamidine à 30 mg. Le malade présente à cette époque un peu de fièvre avec de la diarrhée. Traitement: Stovarsol.

En février, il est passé aux contagieux pour rougeole.

En mars, l'enfant revient: état général médiocre; température encore élevée (39°): la rate a nettement regressé et ne mesure que 8 cm.; elle est palpable sur un travers de doigt. Le foie déborde légèrement. Transfusion, Biocholine, puis troisième série de Diamidine à 30 mg. Apyrexie, état général amélioré. Rate à peine palpable.

En août, quatrième série de 20 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Bon état général, mais rate inchangée. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 3.340.000; globules blancs: 4.200 avec 30 po'y. FORMOL REACTION positive en 7°.

En novembre, cinquième série de 20 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Légère diminution de la rate mais examens sérologiques inchangés.

En janvier 1943, sixième série de 18 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Disparition de la fièvre. Rate inchangée. EXAMEN DU SANG:

globules rouges: 3.670.000; globules blancs: 4.800, avec 37 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 20'.

En mars, septième série de 12 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. La rate diminue régulièrement de volume. Excellent état général, pas de fièvre; poids: 12 kg. 500.

GUÉRISON.

OBSERVATION X

(VAGUE)

Femme de 66 ans. Intolérance et résistance au Néostibosane
Guérison par la Diamidine

(Marseille-Médical, 1942, n° 12, p. 555)

Mme A., 66 ans, vue le 28 novembre 1941. Début fin août par amaigrissement, asthénie puis fièvre (38°) sans frissons, sueurs; petite toux sèche. En octobre splénomégalie. Contact avec un chien « galeux » qui mourra quelques semaines plus tard.

Après plusieurs diagnostics, on fait, en novembre, une première série de 12 injections intraveineuses de Nostibosane (2 g. 50 au total). La température s'élève à 40° après chaque injection, avec frissons, dyspnée angoissante et asthénie extrême. A la fin: 39° le soir, asthénie profonde; les gencives saignent lors du brossage des dents, épistaxis fréquentes, l'amaigrissement s'est accentué.

EXAMEN. — Femme portant son âge, pâle, dyspnéique, asthénique. Angine pultacée droite avec grosse réaction ganglionnaire, petit liseré gingival hémorragique; le tout cédera en quatre jours à un traitement banal, la fièvre tombant à 38°. Température: accès à 39°. Rate grosse comme un poing, dure et un peu irrégulière. Foie: cinq travers de doigt. Pas de ganglions, sauf, cependant, ceux de l'angine, pas de pigmentation anormale. Toux sine materia avec dysphonie intermittente.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 4.190.000 (V. G.: 0,71); globules blancs: 9.000 avec 70 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 1'5. PEPTONATE et TAKATA-ARA fortement positifs. PONCTION STERILE: présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — Pendant quinze jours: extraits de foie et de plaquettes. Les hémorragies cessent, la température persiste à 39°. Poids: 54 kg.

En décembre, première série de 14 injections intramusculaires de Diamidine à 40 et 80 mg. La température s'abaisse à 38°, l'asthénie diminue, retour net de l'appétit.

En février 1942, deuxième série de douze injections de Diamidine à 100 mg.

En avril, troisième série de onze Diamidine à 100 mg. La température cède totalement. A la onzième injection survient une impression de mauvaise bouche, amenant un dégoût passager pour les aliments, sans état nauséeux; légère diarrhée; azotémie: 0 g. 80; albuminurie: 5 g. Tout rentre dans l'ordre après une semaine de repos (1).

Pendant toute cette période: extraits de foie et de pyllore, ou spécialité à base de fer.

Revue le 16 mai: bon état général, poids: 58 kg. La toux, moins tenace, et l'enrouement persistent. Foie: deux travers de doigt; rate inchangée. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 3.900.000 (V. G.: 1,10); globules blancs: 6.800 avec 72 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 13'. PEPTONATE et TAKATA-ARA faiblement positifs. PONCTION STERNALE négative.

GUERISON.

OBSERVATION XI

(P. GIRAUD ET RATHELOT)

Cas moyen traité par la Diamidine seule. Guérison
(in *Thèse Revol.* — *Coplétée*)

Catfr... Henri. Vu le 5 décembre 1941, à l'âge de 28 mois. Début il y a quatre mois par accès fébriles irréguliers, pâleur, asthénie, anorexie et diarrhée importante. Amaigrissement léger. Contact avec un chien paraissant en bonne santé.

EXAMEN. — Amaigrissement peu accusé; poids: 12 kg. 380; pâleur. Température: accès à 39°. Rate ombilicale: 12 cm.; foie: trois travers de doigt: 11 cm. Quelques ganglions inguinaux.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 3.030.000; globules blancs: 3.200 avec 17 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 6'. PONCTION GANGLIONNAIRE: présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En décembre, première série de vingt injections

(1) L'albuminurie et l'azotémie sont attribuées, à juste titre, par l'auteur à la fièvre prolongée et à l'âge de la maladie.

intramusculaires de Diamidine à 10, 20 et 30 mg. La température baisse. Bon état général; le malade a repris 600 g.

En février 1942, deuxième série de 22 injections de Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Bon état général; poids: 13 kg. 200. Température à peu près stabilisée (il y a eu un peu de fièvre en rapport avec un foyer pulmonaire). Rate: 9 cm.; foie: un travers de doigt. FORMOL GELIFICATION positive en 20'.

En mai, troisième série de 15 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Très bon état général; poids: 13 kg. 200; la rate est à peine palpable. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 3.540.000; globules blancs: 8.400 avec 34 poly. FORMOL GELIFICATION négative, mais rate inchangée; foie encore un peu hypertrophié.

En septembre, cinquième série de 20 Diamidine à 20, 30 et 40 mg.

En novembre, sixième série de 20 Diamidine à 20, 30 et 40 mg.

Revue le 25 janvier 1943: excellent état général; poids: 15 kg. 600. Foie et rate normaux. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 3.600.000; globules blancs: 4.000 avec 50 poly. FORMOL GELIFICATION négative.

OBSERVATION XII

(P. GIRAUD ET LAIRE)

Cas résistant. Amélioration. Terminaison inconnue

Sau... Annette, âgée de 27 mois, est vue le 15 mai 1942, pour retard de développement: elle ne grossit plus depuis un an.

EXAMEN. — Poids: 8 kg. 700. Anorexie, asthénie. Fièvre: accès à 39°. Toux avec quelques râles bronchiques disséminés. Pigmentation safran. Rate ombilicale: 13 cm.; foie: trois travers de doigt.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 2.440.000; globules blancs: 4.800 avec 33 poly. FORMOL GELIFICATION immédiatement positive. PONCTION DU TIBIA: présence de nombreuses Leishmanias.

TRAITEMENT. — En mai, première série de 20 injections intramusculaires de Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Rayons ultraviolets. Stabilisation de la température.

En août, deuxième série de vingt injections de Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Rayons ultra-violets, transfusions. Etat général amélioré; rate: 11 cm. 5. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 3.790.000; globules blancs: 2.600 avec 54 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 2 heures.

En octobre, troisième série de 20 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Biocholine. Le poids reprend: 10 kg.

En janvier 1943, première série de six injections intraveineuses de Pentastib à 5 et 10 cg. La malade maigrit et la rate augmente. On continue par une quatrième série de 14 Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Reprise du poids, mais rate stationnaire.

En février, première série de douze injections intraveineuses de Néostibosane à 5, 10 et 15 cg. La rate diminue de volume. FORMOL GELIFICATION positive le lendemain.

En mai, deuxième série de quinze injections de Néostibosane à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 cg. Bon état général; poids: 11 kg. 700. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.400.000; globules blancs: 6.800 avec 30 poly. FORMOL GELIFICATION négative. Mais rate inchangée.

En septembre, troisième série de 10 Néostibosane à 5, 10, 15, 20 et 25 cg. Poids: 12 kg. 50. Rate: 10 cm. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.600.000; globules blancs: 9.000 avec 49 poly.

Depuis le mois d'octobre 1943, la malade n'a pas été revue à la consultation.

OBSERVATION XIII

(P. GIRAUD)

Cas moyen. Guérison par la Diamidine complétée par une série de Néostibosane

Cha... (Monique) est vue le 8 octobre 1942, âgée de 3 ans. Début il y a quinze jours par de la fièvre (40°) et diarrhée, léger amaigrissement. Contact avec des chiens.

EXAMEN. — Etat général médiocre; poids: 11 kg. 200. Anorexie, toux, diarrhée. Température: accès à 39°. Rate palpable, foie à deux travers de doigt.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 3.420.000; globules blancs: 6.600 avec 34 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 30'. PONCTION DU TIBIA: présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En octobre, première série de 19 injections intramusculaires de Diamidine à 20, 30 et 40 mg. L'état général s'améliore; poids: 12 kg. 500.

En janvier 1943, deuxième série de 20 injections de Diamidine à 20, 30 et 40 mg. Stabilisation de la température. Poids: 13 kg. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.230.000; globules blancs: 9.200 avec 47 poly. FORMOL GELIFICATION négative.

En février, apparition d'une paralysie du sciatique poplité externe gauche. Traitement électrique.

En avril, troisième série de 15 Diamidine à 10, 20, 30 et 40 mg. Bon état général; poids: 12 kg. 900. Foie et rate normaux. Amélioration de la paralysie sciatique.

En juin, première série de onze injections intraveineuses de Néostibosane à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 cg. Excellent aspect général; poids: 13 kg. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.570.000; globules blancs: 11.000 avec 41 poly. FORMOL GELIFICATION négative.

Revue en février 1944, la malade a un excellent état général; poids: 14 kg. 200. La fièvre n'a jamais reparu.

GUERISON.

OBSERVATION XIV

(P. GIRAUD)

Cas moyen. Traitement alterné Diamidine-Néostibosane. Guérison

Bal... (Maryse), 4 ans, est vue le 11 février 1943. Début il y a un mois et demi, par une fièvre irrégulière, asthénie, anorexie, amaigrissement de 2 kg. Depuis une semaine, toux sèche.

EXAMEN. — Etat général médiocre, asthénie. Foie à deux travers de doigt; rate ombilicale: 13 cm.; quelques ganglions inguinaux.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 2.230.000; globules blancs: 6.000 avec 7 poly. FORMOL GELIFICATION positive. PONCTION DU TIBIA: présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En février, première série de vingt injections intramusculaires de Diamidine à 10, 20, 30 et 40 mg. Stabilisation de la température; redressement de la courbe de poids (14 kg). Rate: 11 cm. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 3.330.000; globules blancs: 6.620 avec 19 poly. FORMOL GELIFICATION positive en 5 heures.

En avril, première série de deux injections intraveineuses de Néostibosane à 5 cg., interrompue par l'apparition de toux coqueluchoïde. On poursuit par une deuxième série de treize injections de Diamidine à 10, 20, 30 et 40 mg. Bon état général. Rate 10 cm. Pas de modifications des examens hématologiques et sérologiques.

En juin, deuxième série de quinze injections de Néostibosane à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 cg. La rate diminue rapidement. Poids: 14 kg. 800.

Revue le 25 octobre, la malade a un excellent état général; poids: 15 kg 300. Rate normale; la fièvre n'a pas reparu. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.200.000; globules blancs: 8.000 avec 71 poly. FORMOL GELIFICATION négative.

GUERISON.

OBSERVATION XV

(P. GIRAUD)

Cas ancien. Traitement par la Diamidine au début puis par l'antimoine. Guérison.

Lau... Cristiane, 9 ans et demi, est vue le 13 avril 1943. Depuis 2 à 3 ans elle présente un abdomen volumineux.

EXAMEN. — Enfant chétive; poids: 19 kg 800. Anorexie sans asthénie. Température: accès à 39°. Rate ombilicale: 14 cm. Foie à 4 travers de doigt: 15 cm. Quelques ganglions.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 2.980.000; globules blancs: 8.600 avec 33 poly. FORMOL GELIFICATION immédiatement positive. PONCTION DU TIBIA: rares Leshmanias.

TRAITEMENT. — En avril, première série de 16 injections intramusculaires de Diamidine à 10, 20, 30 et 40 mg. Stabilisation de la température; reprise de l'appétit; mais examens hématologiques et sérologiques inchangés.

En juin, première série de 15 injections intra-veineuses de Néostibosane à 5, 10, 15, 25 et 30 cg. Rate: 15 cm.; foie 16 cm. FORMOL GELIFICATION positive en 1'.

En juillet, deuxième série de 15 injections de Néostibosane à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 cg. Bon état général; poids: 20 kg. Rate à peine palpable; foie: 8 cm. 5.

En octobre-novembre, troisième série de 6 Néostibosane à 5, 10 et 20 cg., suivie sans discontinuer d'une première série de 6 injections intra-veineuses de Pentastib à 15, 20 et 25 cg. Bon état général; poids: 21 kg. 300. Rate non palpable; foie normal. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.000.000; globules blancs: 7.200 avec 34 poly. FORMOL GELIFICATION négative.

Revue le 12 janvier 1944, la malade a un excellent état général; poids: 20 kg 900. Plus de fièvre; foie et rate normaux. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.010.000; globules blancs: 5.400 avec 53 poly.

GUERISON.

OBSERVATION XVI

(BLANC, SOULAGE et JOANY)

Cas moyen traité par le Stibyal et la Diamidine associés. Guérison.

Rav..., adjudant malgache de 38 ans, est vu le 4 septembre 1943. Retour de Syrie, il séjourne en France depuis 1941. Début en mars par de l'hyperthermie avec frissons, toux sèche et amaigrissement progressif considérable (20 kg) qui le font suspecter de tuberculose.

EXAMEN. — Etat général médiocre, dépigmentation, poids: 57 kg 500. Température irrégulière: accès à 40°5; anorexie, langue saburrale; foie normal; rate dure, immobile, à bord inférieur nettement encoché, pôle inférieur palpable à l'ombilic. Toux sèche sans signes pulmonaires. Radio des poumons: normale.

EXAMEN DU SANG. — Globules rouges: 4.000.000; globules blancs: 2.800 avec 43 poly. Rapport serine-globuline: 1,45. FORMOL GELIFICATION positive en 30". Ponction splénique: nombreuses Leishmanias et cellules de Moth typiques (1). A la radio la rate, nettement en équerre, mesure 20 cm. PONCTION SPLENIQUE ET STERNALE présence de Leishmanias.

TRAITEMENT. — En septembre, première série de 15 injections intra-veineuses de Stibyal à 3, 4, 6 et 12 cg. La fièvre a baissé, la rate bien que de volume sensiblement égal s'est mobilisée; rapport serine-globuline: 0,54. Mais la ponction splénique reste positive et le poids stationnaire.

En octobre, première série de 15 injections intra-musculaires de Diamidine à 90 mg. Dès la 3^e injection: disparition complète de la fièvre. Régression rapide de la splénomégalie: rate à peine palpable. Amélioration de l'état général et retour net de l'appétit; poids: 60 kg 800. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.300.000; globules blancs: 5.800 avec 38 poly. PONCTION SPLENIQUE négative, disparition des cellules de Moth.

(1) La cellule de Moth, signalée dans les cas de trypanosomiase, n'avait pas encore été remarquée au cours du kala-azar. Sa présence ne doit pas nous étonner si l'on considère la parenté parasitologique étroite des deux maladies.

On complète, en novembre, par une deuxième série de 8 injections intra-veineuses de Stibyal à 4, 6 et 12 cg.

Le 30 novembre, apparition d'une éruption cutanée prurigineuse, traitée par les moyens usuels.

Revu le 2 mars 1944, le malade a un excellent état général, poids 64 kg. La fièvre n'a jamais reparu. Rate et foie normaux. EXAMEN DU SANG: globules rouges: 4.700.000; globules blancs: 5.000 avec 48 poly.

GUERISON.

De cet ensemble de faits, il résulte que la diamidine peut être utilisée par voie endoveineuse ou intramusculaire, à des doses sensiblement égales, variant entre 1 et 2 mg. (un à deux milligrammes) par kilo de poids, et même plus, surtout chez l'enfant, sans qu'il y ait le moindre incident. La deuxième voie semble nettement préférée, du moins en France, où, la majorité des malades étant des enfants, elle évite le problème souvent difficile de la ponction veineuse. Il est bon de commencer par des doses assez fortes, de 1 mg. 5 (un milligramme et demi), par exemple, bien qu'elles n'agissent pas beaucoup plus vite, elles évitent le phénomène de résistance qui a quelquefois été remarqué; aucune toxicité ne les contre-indique.

Les séries, de 12 à 20 injections en moyenne, à raison de 3 par semaine, à dose légèrement progressive au début, seront espacées de périodes de repos, d'une durée de deux à trois semaines. La même durée étant de mise, qu'il s'agisse de séries successives de diamidine ou d'alternance de séries diamidinées et stibiées.

Au cours des seize observations que nous avons données,

nous avons pu remarquer trois types de traitement possible.

Le traitement par la diamidine seule, qui suit exactement la méthode générale que nous avons exposée un peu plus haut. Il ne présente aucune difficulté et a donné d'excellents résultats, mais, dans les cas graves, il semble insuffisant pour guérir complètement le malade, la splénomégalie persistant anormalement, bien que tous les autres symptômes se soient amendés.

Le traitement associé ou, mieux, *alterné*, est conduit simultanément avec la diamidine et l'un quelconque des médicaments antimoniés usuels. Au cours du traitement, on fait alterner successivement une série de diamidine et une série d'antimonial, séparées par un repos normal, jusqu'à la guérison complète. Il semble préférable de débiter par une série de diamidine, surtout dans les cas graves, car elle évite la période critique du début du traitement classique.

Cette méthode est supérieure à la précédente et au traitement par les antimoniaux seuls. Elle a donné, jusqu'ici, en particulier dans le service du Professeur P. Giraud, 100 % de guérisons définitives.

Le traitement intensif n'est qu'un mode d'application du précédent. Il consiste à supprimer les périodes de repos séparant les cures, ce qui ne présente pas de danger spécial si l'on considère l'absence de toxicité des diamidines, dont les séries occupent les périodes intermédiaires nécessaires entre celles d'antimoine. On peut même activer le traitement en faisant des injections quotidiennes de diamidine. Cette méthode permet d'obtenir des guérisons particulièrement rapides d'une maladie d'ordinaire si longue à traiter, mais elle ne peut être utilisée que chez des sujets robustes et dont l'état général est suffisamment conservé.

V. — EVOLUTION DU KALA-AZAR

TRAITÉ PAR DES DIAMIDINES

Dès la première série d'injections, le malade retrouve son appétit, la fièvre tombe, l'état général s'améliore, tandis que la courbe de poids se redresse sans qu'il y ait eu, comme avec les antimoniaux, la dangereuse phase d'aggravation des symptômes du début. La formule sanguine se normalise assez rapidement, sans aucune tendance à l'agranulocytose, on constate souvent, au contraire, une légère polynucléose. Les parasites disparaissent de la rate et de la moelle osseuse.

L'hépatomégalie et la splénomégalie sont plus lentes à diminuer, comme avec les produits stibiés, et peut-être moins bien qu'avec eux. Ceci peut s'expliquer si l'on considère l'anatomie pathologique de la rate, par exemple. Pendant l'infestation parasitaire, la rate se développe en bloc; la pulpe blanche, et en particulier les glomérules de Malpighi, qui deviennent irréguliers, s'hypertrophie; congestion de la pulpe rouge et présence de nombreux mégacariocytes. Quand les leishanias ont disparu, les mégacariocytes diminuent en nombre, l'allure générale restant la même; puis la congestion disparaît. C'est peut-être sur ce point que la diamidine est moins efficace. A la guérison parasitologique, la rate reste grosse du fait de l'hypertrophie résiduelle de la pulpe blanche, qui ne diminue que par la suite, lentement.

La faible toxicité du produit rend les incidents du traitement rares et d'une façon générale bénins.

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'incidents locaux

en dehors, parfois, d'une légère hémorragie au point d'injection; d'ailleurs, la causticité de la diamidine est inexistante.

Du point de vue général, avec des doses fortes, nettement supérieures à 2 mg. par kilo de poids, on a pu noter de la cyanose ou de la congestion de la face, des céphalées, parfois de la tachycardie ou des vomissements. Tous ces accidents sont rares et fugitifs. On ne note ni troubles sanguins, ni troubles cutanés; les signes d'irritation rénale, notés parfois chez l'adulte, toujours déficient par ailleurs, n'ont jamais été que très passagers et sans séquelles; nous ne les avons jamais constatés.

Si la résistance à la diamidine a pu être observée, dans une proportion au plus égale à la stibio-résistance, l'intolérance n'existe pas.

Ce nouveau traitement, dont nous avons déjà dit les bons résultats, la non-toxicité et les avantages techniques, trouve son indication dans tous les cas de kala-azar; seule, la méthode à utiliser reste à choisir.

Le *traitement alterné* semble être la méthode de choix dans tous les cas normaux. En commençant par la diamidine, on évite la phase négative; l'ensemble du traitement permet une action plus rapide et plus sûre qu'avec un des deux éléments utilisé seul. Le *traitement intensif* sera réservé aux adultes, dont l'état général est suffisamment conservé.

Le *traitement par la diamidine seule* pourra suffire dans les cas bénins. On l'utilisera fréquemment chez les enfants, pour lesquels l'injection intramusculaire est beaucoup plus aisée que la ponction veineuse. Cette méthode s'impose même dans les cas d'intolérance ou de résistance à la médication classique, de même, à notre avis, que chez les néphritiques.

CONCLUSIONS

Les diamidines, premiers agents chimiothérapiques anti-leishaniens non antimonisés, sont d'une valeur incontestable. Leur rapidité d'action est, comme pour les autres produits, en rapport avec l'intensité de l'infestation. Comme avec les antimoniaux, l'action des premières injections semble beaucoup plus énergique que les suivantes. On les fera de 1 mg. 5 par kilo de poids, par exemple pour monter ensuite à 2 mg. et plus, au cours de la série qui en comporte de 15 à 20.

Loin de faire rejeter les antimoniaux, qui ont fait leurs preuves, elles prennent une valeur accrue dans une association à la médication classique. Le traitement alterné, qui a donné jusqu'alors 100 % de guérisons définitives, est la méthode de choix, surtout si l'on débute par une cure diamidinée, évitant la phase négative.

La diamidine seule peut être préférée pour sa facilité d'administration par voie intramusculaire chez l'enfant et dans les cas moyens. Sa moindre nocivité l'indiquera nettement chez les néphritiques et pour les cas d'intolérance ou de stibio-résistance devant lesquels, il y a quelques années seulement, nous restions à peu près complètement impuissants.

La facilité de se procurer ce produit français, son admi-

nistration aisée et son activité comparable à celle des meilleurs produits classiques le feront souvent préférer pour le traitement du kala-azar autochtone; son manque de toxicité et son action sur les cas résistants à l'antimoine lui assure une place de choix, probablement encore améliorable par de nouvelles recherches chimiques, dans l'arsenal thérapeutique antileishmanien en général.

BIBLIOGRAPHIE

Nous nous bornons à citer ici les travaux concernant les diamidines appliquées à la thérapeutique. Pour une bibliographie plus complète sur le kala-azar, en général, se reporter aux thèses des Docteurs :

RÉVOL, Marseille, 1942 ;

Mlle DE COULANGE, Montpellier, 1931.

A.-R.-D. ADAMS et W. YORKE. — Studies in chemotherapy XXIII. — A case of Indian kala-azar treated with 4-4' diamidinostilbene. *Annals of tropical medicine and parasitology*, t. 33, 30 décembre 1939, pp. 323-326.

S. ADLER et M. RACHMILEWITZ. — A note on the treatment of a case of « leishmania infantum » with 4-4' diamidinostilbene. *Ann. of Trop. Med. and P.*, t. 33, 30 décembre 1939, pp. 327-330.

S. ADLER et TCHERNOMORETZ. — The action of 4-4' diamidinostilbene on « Leishmania Donovanii » in the Syrian hamster « *Cricetus Auratus* ». *Ann. of Trop. Med. and P.*, t. 33, 30 décembre 1939, pp. 313-323.

DEVINE. — Studies in chemotherapy XXIV. — Changes in the blood produced by administration of 4-4' diamidinostilbene. *Ann. of Trop. Med. and P.*, t. 34, 30 avril 1940, pp. 67-71.

- P. GIRAUD, BERNARD et RÉVOL. — Traitement du kala-azar par un produit non stibié, le diamidinodiphénoxy-pentane. *Bulletin de la Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1942, n° 5, pp. 53-54.
- P. GIRAUD et RÉVOL. — Quelques données récentes sur le traitement du kala-azar. *Presse Médicale*, 1943, n° 21, pp. 291-292.
- D'HAUSSY. — Les traitements actuels de la trypanosoniase à Gambiense. *Thèse Montpellier*, 1944.
- H. KING, E.-M. LOURIE et W. YORKE. — New trypanocidal substances. *The Lancet*, 1937, t. 11, pp. 1360-1363.
- Studies in chemotherapy XIX. Further reports on new trypanocidal substances. *Ann. of Trop. Med. and P.*, t. 32, n° 1, 2 août 1938, pp. 177-192.
- LAUNOY et LAGODSKY. — Documents relatifs à l'activité trypanocide de quelques diamidines. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1940, pp. 320-324.
- E.-M. LOURIE et W. YORKE. — Studies in chemotherapy XX. The preparation of strains of trypanosomes resistant to synthalin and undecade diamidine, and an analysis of their characters. *Ann. of Trop. Med. and P.*, t. 32, n° 1, 2 août 1938, pp. 201-213.
- Studies in chemotherapy XXI. The trypanocidal action of certain aromatic diamidines. *Ann. of Trop. Med. and P.*, t. 33, 30 décembre 1939, pp. 289-304.
- Studies in chemotherapy XXII. The action of certain aromatic diamidines on « *Babesia canis* » infections of puppies. *Ann. of Trop. Med. P.*, t. 33, 30 décembre 1939, pp. 305-313.

F. PALIARD, M. PLAUCHU et DAUJOU. — Sur un cas de kala-azar. Traitement mixte par les sels d'antimoine et la diamidine MB 800 ou diamidinodiphénoxyptane. *Lyon Médical*, 1942, n° 43, pp. 315-321.

F. PALIARD, M. PLAUCHU et PELLÉRAT. — A propos du traitement du kala-azar; supériorité du pentastib sur la diamidine. *Lyon Médical*, 1943, n° 39, pp. 317-323.

RÉVOL. — Contribution à l'étude du traitement du kala-azar autochtone. *Thèse Marseille*, 1942.

J. VAGUE. — Kala-azar chez une femme de 66 ans. Intolérance et résistance au néostibosane. Guérison par le diamidinodiphénoxyptane. *Marseille Médical*, 1942, n° 12, pp. 555-560.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	9
PREMIERE PARTIE. Le traitement du kala-azar jusqu'à ces dernières années	13
Bases étiologiques du traitement	13
Bases cliniques du traitement	15
Les antimoniaux dans le traitement du kala-azar	17
Evolution du kala-azar traité	19
Les incidents de la médication stibiée	20
Médications adjuvantes	25
Prophylaxie	26
DEUXIEME PARTIE. — Le traitement du kala-azar par les diamidines	29
Les diamidines : Aperçu chimique	30
Etude expérimentale	32
Pharmacologie	35
Les méthodes de traitement	37
Evolution du kala-azar traité par les diamidines	57
Conclusion	59
Bibliographie	61

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

*Notes sur le traitement du Kala-
Azar par les diamidines,*

Par Robert JOANY.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 10 mars 1944.

Le Professeur,
BOUDET.

Vu:
Montpellier, le 10 mars 1944.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 11 mars 1944.

Le Recteur,
BOUSSAGOL.

